

Первый Московский международный конгресс хирургов. Тез. докл. М., 1995. С. 45—46.

47. Шестопалов А. Е., Попова Т. С., Ушаков И. И. и др.//Первый Московский международный конгресс хирургов. Тез. докл. М., 1995. С. 15—16.

48. Шорох Г. П., Шиманский Е. Н., Шиманский И. Е., Шорох С. Г.//Здравоохранение Белоруссии. 1988. N 9. С. 54—55.

49. Шотт А. В., Баракат А. Х.//Здравоохранение Белоруссии. 1987. N 8. С. 22—27.

50. Шумаков В. Н., Писаревский А. А., Бильков А. В.//Первый Московский международный конгресс хирургов. Тез. докл. М., 1995. С. 13—14.

51. Шуркалин Б. К., Кригер А. Г., Линденберг А. А.//Хирургия. 1986. N 6. С. 58—60.

52. Шуркалин Б. К., Кригер А. Г., Чугунов А. О.//Хирургия. 1989. N 2. С. 7—10.

53. Dobrin P. H. B., O'Keefe P., Tatarowicz W. et al.//Amer. J. Surg. 1989. Vol. 156. N 4. P. 368—371.

54. Dunn C. W., Horton I. W., Wolkes P. E.//The Am. Journal of Surgery. 1989. Vol. 157. N 6. P. 548—551.

55. Edlich P. F., Godgaudas E., Leonard A. S., Wangenstein O. M.//Arch. Surg. 1967. Vol. 95. N 3. P. 443—450.

56. Gifford R. R. M., Voss B. V., Schmidthe I. R. and Fergusson R. M.//Surgery. 1988. Vol. 103. N 2. P. 184—193.

57. Halblab H. J., Keller H., Boesken W. U., Wilms H.//Chirurgia. 1982. Vol. 53. N 10. P. 628—632.

58. Hallerback B., Anderson C., Englund N.//Curr. Surg. 1987. Vol. 44. N 6. P. 518—519.

59. Herbst F., Fugger R., Schenper M., Schulz F.//Acta chir. austriaca. 1989. Vol. 18. NN 5, 6. P. 469—473.

60. Iulubescu M., Marinescu A., Voichieci S., Iulubescu A.//Chirurgie. 1989. Vol. 38. N 4. P. 283—286.

61. Lobbato V., Cioroiu M., La Raja R. D., Rothenberg R. E., Strand M.//Amer. Surg. 1985. Vol. 51. N 9. P. 508—510.

62. Nordlinger B., Moulin J., Hakami F. et al.//Sem. Hop. 1987. Vol. 63. N 1/2. P. 21—26.

63. Nystrom P. O., Johansson L., Skau T., Lennquist S.//Acta Chir. Scand. 1984. Vol. 150. N 1. P. 45—50.

64. Olak J., Christou N. V., Stein L. A. et al.//Arch. Surg. 1986. Vol. 121. N 2. P. 141—146.

65. Perry M. O.//Amer. J. Surg. 1988. Vol. 155. N 2. P. 268—277.

66. Portilles Felix A., Roque Zambrana F.//Rev. Cubana Chir. 1984. Vol. 23. N 4. P. 379—391.

67. Teichmann W., Wittmann D. H., Andreone P. A.//Arch. Surg. 1986. Vol. 121. N 2. P. 147—152.

68. Winsa O., Biber B., Martner J.//Acta anaesthesiol. scand. 1985. Vol. 29. N 5. P. 508—514.

69. Wittmann D. H. Intra-abdominal infections: pathophysiology and treatment. New York, 1991.

70. Wolf G., Kroll W., Steindorfer R.//The 33-d World Congress of Surgery. Abstract book. Toronto, Canada. Sept. 10—16. 1989. P. 1.

Поступила 30.08.95 г.

Проф. М. Г. САЧЕК, канд. мед. наук С. С. СТЕБУНОВ, проф. А. Н. ЛЫЗИКОВ,
доц. Э. С. ПИТКЕВИЧ

МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ФОСФОКРЕАТИНА

Витебский медицинский институт, Республика Беларусь

Известно, что в условиях недостатка кислорода уменьшается внутриклеточное содержание макроэргических фосфатов и, в частности, ФКр, который осуществляет транспорт энергии от митохондрий к местам ее утилизации (многофбриллам, ионным насосам, ферментам, использующим нуклеозидфосфаты и т. д.). Доказано, что снижение концентрации ФКр в клетке ниже критического уровня совпадает по времени с деструкцией мембраны и началом

необратимых изменений в клетке. Таким образом, недостаток ФКр становится лимитирующим моментом в энергообеспечении в условиях гипоксии, а возникающий энергетический дефицит сопровождается гибелью клеток [20, 21, 22, 23]. Нарушение путей транспорта АТФ является также ранним и тяжелым признаком ишемии и гипоксии [2].

Эти факторы, кроме того, инициируют другие, более сильные мембраноповреждающие процессы в клетке.

том числе фосфолипиды и перекисное окисление липидов [2].

Повреждающее действие энергодиффицита зависит от степени его выраженности. Любые воздействия, направленные либо на увеличение синтеза АТФ, либо на снижение его потребления, снижают энергодиффицит и улучшают структурно-функциональное состояние мембран и самих ишемизированных органов [1].

В связи с этим представляет интерес использование экзогенного ФКр с целью уменьшения повреждающего действия гипоксии и ишемии.

В большинстве работ действие экзогенного ФКр связывают с его влиянием на энергетический метаболизм клеток, однако в последнее время все больше работ посвящено мембраностабилизирующему действию фосфокреатина.

Хотя принято считать, что клеточные мембраны практически непроницаемы для таких поляризованных соединений, как фосфокреатинин, в последние годы появилось множество сообщений о способности высокоэнергетических фосфатов проникать в клетку при некоторых физиологических и патологических состояниях [6, 16, 30]. Так, W. H. Down с соавторами в прямых опытах с меченым ФКр впервые доказали, что он способен проникать в клетку и увеличивать внутриклеточный уровень АТФ и фосфокреатина [19]. В настоящее время этот факт не вызывает сомнения.

Повышенный уровень АТФ и ФКр защищает клетку от повреждений, вызываемых гипоксией или аноксией [15, 27]. Этот механизм может объяснить фармакологическое действие, наблюдаемое через два и более часов после введения экзогенного ФКр. Фармакологическое действие, наблюдаемое через несколько минут после введения, вероятно, объясняется другими механизмами, такими, как непосредственное влияние на плазматическую мембрану и стабилизацию рН [8].

Так как гипоксия и обусловленные ею нарушения метаболизма макроэргических фосфатов являются самым ранним

механизмом клеточных повреждений, весьма важным является анализ механизмов мембраноповреждающего действия этих метаболических расстройств, а также других сопровождающих эти расстройства факторов, в частности, инициацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 28, 29] и возможности их уменьшения.

Согласно данным R. Jennings и соавторов [24], при ишемии происходит процесс деструкции сарколеммы (с фосфолипидной мембраны—плазмолеммы). Деструкция обусловлена активизацией лизо-сомальных фосфолипаз и накоплением лизофосфолипидов (ЛФЛ), особенно лизофосфотидилхолина (ЛФХ) в мембранах в зоне ишемии—токсических продуктов деградации фосфолипидов, а также разрушением цитоскелета под действием протеаз [9, 17, 18, 19].

Исследования последних лет значительно расширили представления о механизме повреждающего действия продуктов гидролиза фосфолипидов, показав его практически универсальный для различных органов и различных видов ишемии и гипоксии характер [2].

По данным С. Williams и Т. Forrester [33], в основе повреждения мембраны при ишемии лежат следующие процессы. В норме на сарколемме существует комплекс Са-АТФ-белок. При ишемии в результате снижения межклеточного рН этот комплекс распадается с освобождением АТФ, которая в дальнейшем распадается до аденозина. Под действием освобождающегося Са и происходит активизация мембранных фосфолипаз, ведущая к накоплению лизофосфолипидов и нарушению структурной целостности мембраны. Аденозин в свою очередь подвергается дальнейшему распаду до ксантина, который выступает в качестве субстрата активируемых при гипоксии ферментных систем перекисного окисления липидов, что также неблагоприятно отражается на целостности клеточных мембран.

Ряд авторов [5, 7, 12, 13, 31] обнаружили, что предварительное введение

экзогенного фосфокреатина (эФКр) при ишемии полностью предотвращает накопление ЛФГ и ЛФХ. Морфологическими исследованиями выявлено, что эФКр предохраняет структуру клеточной мембраны от повреждения и уменьшает размеры зоны ишемии [30, 32]. Это говорит о том, что защитное действие эФКр опосредовано также и через его стабилизирующее действие на структуру клеточной мембраны. При этом в первую очередь сохраняется интактность мембраны и характер мембранных процессов (стабилизация мембран, ингибирование образования ЛФГ) [3, 10].

Результаты морфологических исследований В. Г. Шарова и соавторов [11] показали, что кроме защиты фосфолипидной плазмалеммальной мембраны эФКр предотвращает деструкцию гликокаликса—наружного слоя сарколеммы.

Экзогенный ФКр защищает клеточный пул адениннуклеотидов от деградации при ишемии также путем ингибирования ферментов (в частности, 5-нуклеотидазы) клеточной мембраны и тем самым поддерживает целостность сарколеммальной мембраны. Этот механизм является крайне важным в замедлении необратимых повреждений при ишемии, первичной в которых является деструкция мембраны [10]. Данные А. Н. Преображенского и соавторов [6] также доказывают способность эФКр ингибировать активность мембраносвязанных 5-нуклеотидазы и фосфолипазы.

Положительное действие эФКр в некоторой степени обусловлено и его способностью рефосфорилировать АДФ в плазме крови. Активность креатинкиназы увеличивается вследствие деструкции ткани при ишемии и гипоксии [26]. В этих условиях введение эФКр приводит к быстрому удалению АДФ, который является одним из наиболее активных индукторов агрегации тромбоцитов [9, 14, 25, 32], в результате чего улучшается микроциркуляция в зоне ишемии.

Таким образом, результаты исследо-

ваний защитного действия эФКр на мембраны в условиях недостатка кислорода можно представить следующим образом:

1) внесклеточное действие, заключающееся:

—в ингибировании агрегации тромбоцитов и улучшении микроциркуляции в зоне ишемии и гипоксии;

—в уменьшении размеров экспериментального некроза [32];

2) действие на уровне клеточных мембран:

—стабилизация метаболизма мембранных фосфолипидов, ингибирование накопления лизофосфоглицеридов в зоне ишемии и обеспечение сохранности структуры сарколеммы клеток;

—ингибирование деградации адениннуклеотидов на уровне 5-нуклеотидазной реакции, протекающей на сарколеммальной мембране;

—поддержание целостности мембран путем ингибирования мембранных ферментов;

—предотвращение деструкции гликокаликса;

3) внутриклеточное действие:

—сохранение пула макроэргических фосфатов внутри клетки;

—активизация процессов передачи и утилизации энергии.

Указанные эффекты эФКр, по понятным соображениям, могут иметь важное значение в клинических условиях, в частности, при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости, приводящих к гипоксии тканей.

С нарушением структурной организации мембран из-за их дефосфорилирования и с нарушением синтеза и ресинтеза мембранных фосфолипидов связано усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. В настоящее время установлена также взаимосвязь между процессами ПОЛ и солюбилизацией лизосомальных ферментов, оказывающих токсический эффект и на липидные (липазы, фосфолипазы), и на белковые (протеазы) компоненты мембран.

Вклад продуктов ПОЛ в сложный и

многокомпонентный процесс повреждения биологических мембран при ишемии доказан при оценке морфологических и биохимических структур и ряда биохимических показателей в условиях применения ингибиторов ПОЛ, а также путем установления корреляционных связей между содержанием продуктов ПОЛ и структурными или функциональными параметрами состояния мембран [2].

Несмотря на все теоретические предпосылки, мы не встретили в литературе работ, посвященных влиянию ЭФКр на процессы перекисного окисления липидов. В связи с этим мы исследовали наиболее доступные в клиническом плане показатели процессов ПОЛ как один из критериев степени мембранных повреждений в условиях гипоксии тканей при хирургической патологии и влияние на них экзогенного фосфокреатина.

Нами изучены показатели хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови до и после применения ЭФКр у 26 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, приведшими к развитию перитонита (среди них 18 больных с распространенным гнойным перитонитом в токсической и терминальной стадиях и 8 больных с местным перитонитом). Средний возраст больных составил 48,7 лет. Кровь бралась у больных из периферической вены до и через 15—20 минут после введения ЭФКр в виде препарата Necton фирмы Schiapparelli (Италия) в количестве 1000 мг.

Степень интенсивности ПОЛ оценивали по индуцированной хемилюминесценции на хемилюминометре БХЛ-06, используя в качестве индуктора 50 мМ раствор H_2O_2 .

У всех больных с перитонитом обнаружено повышение показателей ПОЛ. Причем, отмечена прямая пропорциональная зависимость изменения исследуемых показателей от степени выраженности деструктивно-воспалительных процессов в организме. Перитонит сопровождается нарастанием величины

светосуммы, скорости достижения максимального сигнала и скорости его спада.

Нами наблюдалось достоверное изменение основных показателей ХЛ после введения ЭФКр: величина максимального сигнала снижалась на 35,3% ($p < 0,05$), светосумма за весь период измерения (60 сек.) уменьшалась на 22,2% ($p < 0,05$), максимальная скорость нарастания сигнала уменьшалась при этом на 45,5% ($p < 0,001$) от исходного.

Учитывая данные фармакокинетики и фармакодинамики препарата [9], можно предположить, что, вероятно всего, снижение показателей перекисного окисления липидов в исследуемых средах связано с мембраностабилизирующими и антигипоксическими свойствами фосфокреатина.

Таким образом, на основании анализа имеющихся литературных данных о фармакологических эффектах фосфокреатина, а также собственных наблюдений можно сделать вывод о целесообразности применения данного препарата в комплексном лечении больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, сопровождающимися нарушением энергетического метаболизма и гипоксическими повреждениями клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонская И. И., Руда М. Ю., Шепелева И. И. и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. 1985. N 11. С. 591—593.
2. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М., 1989. 368 с.
3. Джавадов С. А., Преображенский А. И., Сакс В. А. // Биохимия. 1986. Т. 51. N 4. С. 658—674.
4. Лари А. Робинсон // Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. Материалы III Всесоюз. симпозиума МОИС. Баку, 1986. М. 1989. С. 119—134.
5. Николаенко Э. М., Семеновский М. Л. Там же. С. 392—406.
6. Преображенский А. И., Джавадов С. А., Сакс В. А. // Биохимия. 1986. Т. 51. N 4. С. 675—673.
7. Ронка Г., Ронка-Тестони С. // Фосфокреатин: биохимическое и фармакологическое действие и клиническое применение. Материалы III Всесо-

ю нг. симпозиума МОИС. Баку, 1986. М., 1989. С. 370—378.

8. Сакс В. А., Джавадов С. А., Позин Е. Г. и др. Там же. С. 134—159.

9. Хачуа З. А., Крыжановский С. А., Качарова В. Г. и др. Там же. С. 262—279.

10. Шаров В. Г., Джавадов С. А., Бескровная И. И. и др. Там же. С. 160—173.

11. Anyukhovsky E. P., Dzhevadov S. A., Preobrazhensky A. N. et al. //Kardiologia. 1985. N 25. P. 64—68.

12. Anyukhovsky E. P., Javadov S. A., Saks V. A. et al. //Biochemical Medicine and Metabolic Biology. 1986. N 35. P. 327—334.

13. Borgoglio R., Piacenza G., Osella R. In Advances in Studies on Heart Metabolism. 1982. P. 288. Educab, Bologna.

14. Born G. V. R. //Nature (London). N 194 (4832). P. 927—929.

15. Briccia A., Fini A., Girotti S. et al. //J. Molec. Cell Cardiol. 1984. Vol. 16. N 2. P. 191.

16. Corr P. B., Gross R. W., Sobel B. E. //Circulation Res. N 55. P. 135—154.

17. Corr P. B., Saffitz J. E., Lee B. I. et al. //Circul. Res. N 64. Suppl. 4. P. 4—64.

18. Corr P. B., Witkowski F. X., Sobel B. E. //J. Clin. Invest. N 61. P. 109—119.

19. Down W. H., Chasseaud L. F., Ballard S. A. //Arzneimitt. Forsch. 1983. Vol. 32 (1). N 4. P. 552—555.

20. Sudhjamason S. //Cardiology. 1971/72. N 56. P. 232—244.

21. Olson R. E., Dhalla N. S., Sun C. N. //Cardiology. 1971/72. N 56. P. 114—124.

22. Jennings R. B., Hawkins H. K., Lowe J. E. et al. //Amer. J. Pathol. 1978. N 92 (1). P. 187—214.

23. Jennings R. B., Reimer K. A., Hill M. L. et al. //Circ. Res. 1981. N 49. P. 892—900.

24. Jennings R. B., Steenbergen C., Kinney R. B. et al. //Eur. Heart Journal. 1985. N 4. P. 123—137.

25. Nathaniel E. J., Chandler A. B. //J. Ultrastruct. Res. N 22. P. 348—359.

26. Neumer D., Prehlwitz W., Knedel M. //In: Creatine kinase isoenzymes. Pathophysiology and Clinical application. ed. by H. Lang, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1979. P. 132—154.

27. Parratt J. R., Marshall R. J. //J. Pharm. Pharmacol. 1974. N 26. P. 427—433.

28. Reimer K. A., Jennings R. B., Tatum A. H. //Amer. J. Cardiol. 1982. N 52. P. 72A—82A.

29. Reimer K. A., Jennings R. B., Hill M. L. //Circ. Res. 1981. N 49. P. 900—911.

30. Saks V. A., Sharov V. G., Kupriyanov V. V. et al. //In: Neoton (creatinophosphato). La protezione miocardica, Medical Division, Stampa Ages Arti.

31. Grafiche, Torino, Italy. 1985. P. 149—191.

32. Sharov V. G., Afonskaya N. I., Ruda M. Ya. et al. //Biochem. Med. 1986. N 35. P. 101—114.

33. Williams C. A., Forrester T. //Cardiovasc. Res. 1983. Vol. 5. N 17. P. 301—312.

Поступила 01.08.95 г.

Канд. мед. наук А. С. КАРПИЦКИЙ, проф. В. В. АНИЧКИН

ЗАМЕЩЕНИЕ ТРАХЕИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ТРУБКОЙ, ВЫРАЩЕННОЙ ИЗ АУТОТКАНЕЙ

Витебский медицинский институт, Республика Беларусь

Оптимальным вариантом завершения циркулярной резекции трахеи и ее бифуркации является наложение трахеального или трахеобронхиального анастомоза "конец в конец" [1, 2, 6, 7, 8, 10, 12].

Однако возможности для циркулярного шва трахеи не беспредельны ввиду небольшой ее протяженности. При значительном дефекте трахеальной трубки создание прямого анастомоза становится не только опасным, но и невозможным [13, 14]. Поэтому исследователями ведется большая работа по

протезированию трахеи, замещению ее обширных дефектов ауто- и аллотканями.

При протезировании трахеобронхиального дерева исследования хирургов концентрируются на двух больших проблемах: создании адекватной опорной структуры замещенного участка и эпителизации внутренней поверхности имплантируемого устройства. Однако ни один из имеющихся протезов этим требованиям не соответствует. В одних наблюдениях при использовании